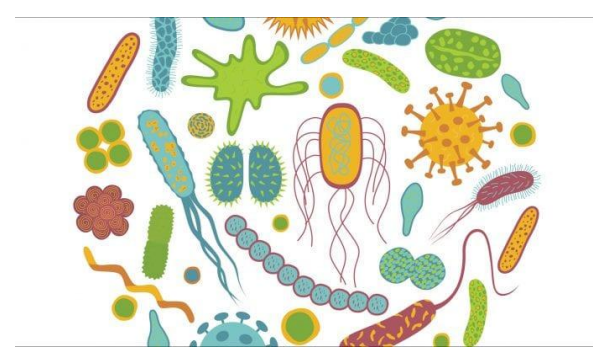


Trasplante fecal como estrategia de tratamiento de infecciones

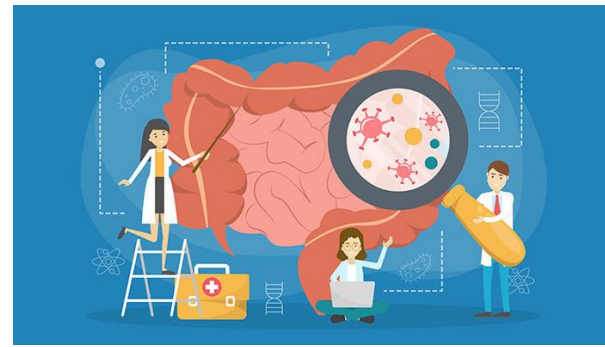
José R. Santos Fernández
Servei de Malalties Infeccioses

MICROBIOMA



- Comunidad diversa de bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus, incluyendo su material genético, que colonizan y conviven con los organismos vivos (animales y plantas).
- Humanos: Seis phylum de bacterias (Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Actinobacteria y Verrucomicrobia) dominan la microbiota intestinal de sujetos adultos sanos.
- Bacteroidetes y Firmicutes: 70-90% del total.
- **Microbiota:** Comunidad de microorganismos, pero no incluye material genético

Funciones



- Proporcionar nutrientes esenciales
- Metabolizar compuestos dietéticos no digeribles
- Mantener la integridad de la barrera epitelial intestinal
- Inmunidad (innata y adaptativa)
- **Competencia ecológica**

Remarkable for its longevity



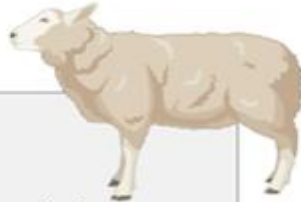
- ↑ microbiota diversity (*Spirochetaceae* and *Mogibacteriaceae*)
- Uses sulfate as an acceptor of electrons - anaerobic oxidative gut metabolism
- Anaerobic bacteria during hypoxia produce gases activating HIFs helping the adaptation to the hypoxia
- ↓ inflammatory potential of gut microbiota
- ↓ 3-Indole propionic acid
- ↑ *Bacillus megaterium* - polyamine biosynthesis
- ↑ Autophagy

Remarkable for the digestive tract of carnivores but eat exclusively bamboo



- ↑ Proteobacteria phylum - degrades lignin
- ↑ *Streptococcus alactolyticus* - dietary adaption

Living in high altitudes



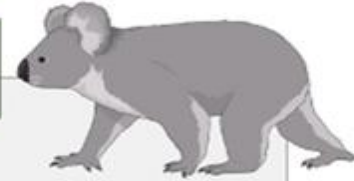
- Energy production from metabolites produced by gut microbiota

Low rate of colon cancer even with high red meat intake



- ↑ abundance of *Fusobacterium* (can be related to meat intake)
- Age-related gut microbiome adaptations

Adapted to a low-nutrient, potentially toxic diet



- Bacteroidetes, Firmicutes and Cyanobacteria are dominant
- Bacteroidetes: Firmicutes ratio adaptations according to fibre and protein consumption

Keep vital functions during hibernating



- Gut microbiota is changed
- ↑ betaine and choline
- ↓ TMAO
- Urea nitrogen salvage

The Animal Microbiome



Infusión Microbiota Fecal – IMF (Trasplante Fecal-TF)

- **Definición IMF:** infusión de heces de un donante sano al tracto GI de otro paciente receptor para tratar una enfermedad específica asociada con la alteración del microbioma intestinal (disbiosis)
- **Principio:** aumentar y restaurar la diversidad microbiana del microbioma intestinal para resolver la disbiosis



Infusión Microbiota Fecal – IMF (Trasplante Fecal-TF)

- **Indicación: Infección por *C. difficile* recurrente (ICDR):** mejor / similar que la terapia convencional con antibióticos.
- Otras patologías relacionadas con la disbiosis:
 - Descolonización de microorganismos multirresistentes
 - Enfermedad inflamatoria intestinal

C. difficile recurrenste (CDR)



Second or
subse-
quent CDI
recurrence

Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for
5 days followed by once every other day for 20 days

Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen

Vancomycin 125 mg 4 times daily by mouth for 10 days followed by
rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days

Fecal microbiota transplantation

...

...

...

The opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation. Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure^a



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides*
difficile infection in adults

Joffrey van Prehn¹, Elena Reigadas², Erik H. Vogelzang³, Emilio Bouza²,
Adriana Hristea⁴, Benoit Guery⁵, Marcela Krutova⁶, Torbjorn Norén⁷,
Franz Allerberger⁸, John E. Coia⁹, Abraham Goorhuis¹⁰, Tessel M. van Rossen³,
Rogier E. Ooijevaar¹¹, Karen Burns¹², Bente R. Scharvik Olesen¹³,
Sarah Tschudin-Sutter¹⁴, Mark H. Wilcox¹⁵, Maria J.G.T. Vehreschild^{16,17},
Fidelma Fitzpatrick^{18,19}, Ed J. Kuijper^{1,20,*}, The Guideline Committee of the European
Study Group on *Clostridioides difficile*

Johnson et al. CID 2021

C. difficile primario

Table 2. Treatment Effect of FMT Versus Vancomycin for Primary *Clostridioides difficile* Infection*

End Point	FMT (n = 51)		Vancomycin (n = 49)		Risk Difference (95.2% CI), percentage points	P Value for Noninferiority†
	Participants, n (%)	95% CI	Participants, n (%)	95% CI		
Primary end point	34 (66.7)	27 to 40	30 (61.2)	23 to 37	5.4 (−13.5 to 24.4)	<0.001
Clinical cure at day 14	36 (70.6)	–	38 (77.6)	–	–	–
Recurrence (days 15–60)‡	2 (5.6)	–	8 (21.1)	–	–	–
Secondary end point	40 (78.4)	33 to 45	30 (61.2)	23 to 37	17.2 (−0.7 to 35.1)	<0.001
Clinical cure at day 14	43 (84.3)	–	39 (79.6)	–	–	–
Recurrence (days 15–60)§	3 (7.0)	–	9 (23.1)	–	–	–

FMT = fecal microbiota transplantation.

* Eleven participants in the FMT group and 4 in the vancomycin group received additional treatment. The 95% CIs are not adjusted for early stopping of the trial and should not be used in place of hypothesis testing.

† The null hypothesis is rejected if the lower bound of the 95.2% CI is above −25 percentage points (delta).

‡ Among those with clinical cure without additional treatment.

§ Among those with clinical cure with or without additional treatment.

- EC abierto, no inferioridad, independiente, aleatorizado, asesor-blinded, multi-céntrico (Noruega): N=100, TMF vs vancomicina.
- End-point primario: Stop diarrea at D14 and None CDR at 60 d
- Eficacia: Curación: 66.7% con TMF vs. 61.2% con vancomicina

C. difficile primario

Table 3. Adverse Events of FMT Versus Vancomycin for Primary *Clostridioides difficile* Infection*

Adverse Events	FMT (n = 51)		Vancomycin (n = 49)		Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI), percentage points
	Participants, n (%)	95% CI	Participants, n (%)	95% CI		
None	28 (54.9)	–	32 (65.3)	–	–	–
Any adverse event	23 (45.1)	16 to 30	17 (34.7)	11 to 24	1.30 (0.80 to 2.12)	10.4 (–8.7 to 29.5)
Any serious adverse event	13 (25.5)	7 to 20	8 (16.3)	4 to 15	1.56 (0.71 to 3.44)	9.2 (–6.7 to 25.0)

FMT = fecal microbiota transplantation.

* There was no statistically significant difference in the proportion of participants with adverse events.

- AEs: no diferencia significativa entre los grupos
- 2 muertes en FMT y 5 con vancomicina: 1 CDR en cada grupo
- **Conclusión: FMT podría ser considerada como 1ra línea de tto para CD**



Descolonización de bacterias resistentes

- Se ha utilizado en pacientes colonizados por:
 - **Enterobacterias productoras de carbapenemasas**
 - ***Klebsiella pneumoniae* multirresistente**
 - ***Acinetobacter baumannii*, *E faecium*,**
- Algunos estudios piloto han mostrado **descolonización parcial o total** del intestino en pacientes con alto riesgo de infección.
- Tiempo de descolonización: Colonoscopia >>> esófago-gastroduodenoscòpia (25 vs 190 días)
- Tasa descolonización: FMT oral similar a esófago-gastroduodenoscòpia (84.6% vs 85.7%, P = 0.730).

Descolonización de bacterias resistentes



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Systematic review

Faecal microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review

S. Saha¹, R. Tariq¹, P.K. Tosh², D.S. Pardi¹, S. Khanna^{1,*}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

²Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

962

S. Saha et al. / Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 958–963

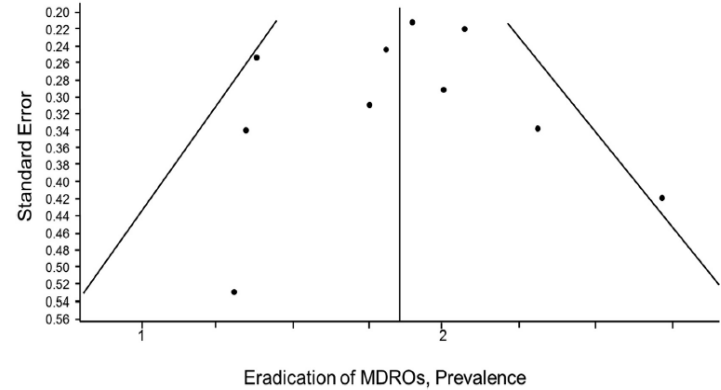


Fig. 2. Funnel plot for FMT in eradication of MDROs (double arcsine estimate of prevalence, 95% CI). CI, confidence interval; FMT, faecal microbiota transplantation; MDRO, multidrug-resistant organism.

- Systematic review (1 clinical trial, 7 uncontrolled CT, 2 retrospective cohorts, 2 series, 9 cases): 151 patients analysed
- Decolonization rates range: 37.5% to 87.5% in studies with low to moderate risk of bias, with pooled efficacy rates around 70% for both gram-negative and gram-positive MDROs.
- No SAEs from FMT were reported. Seven patients died because of other causes



Descolonización de bacterias resistentes

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Leonardo Augusto de Almeida,
Federal University of Alfenas, Brazil

REVIEWED BY
Tarun Kumar,
Independent Researcher, Rohtak, India
Evandro Neves Silva,
Federal University of Alfenas, Brazil

*CORRESPONDENCE
Wen Wen
✉ wtzfzsh@163.com

*These authors have contributed equally to
this work and share first authorship

RECEIVED 19 June 2024
ACCEPTED 02 December 2024
PUBLISHED 24 December 2024

CITATION
Zhuang L, You Y, Zeng S, Yu Z, Wang H,
Chan M and Wen W (2024) Fecal microbiota
transplantation in severe pneumonia: a case
report on overcoming pan-drug resistant
Klebsiella pneumoniae infection.
Front. Med. 11:1451751.
doi: 10.3389/fmed.2024.1451751

COPYRIGHT
© 2024 Zhuang, You, Zeng, Yu, Wang, Chan
and Wen. This is an open-access article
distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution License (CC BY). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited. In accordance with
accepted academic practice, no use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Fecal microbiota transplantation in severe pneumonia: a case report on overcoming pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

Liyang Zhuang¹, Yanjing You², Shenyuan Zeng¹, Zongyang Yu,
Huijuan Wang, Meiyuan Chen and Wen Wen*

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fuzong Clinical Medical College of Fujian
Medical University, Dongfang Hospital of Xiamen University, The 900th Hospital of Joint Logistics
Support Force, Fuzhou, China

Objective: To evaluate the therapeutic potential of fecal microbiota
transplantation (FMT) in treating severe pneumonia patients with concurrent
pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* infection.

Methods: A case report of a 95-year-old female patient with severe pneumonia,
complicated by pan-resistant bacterial infections, is presented. The patient
was diagnosed with severe pneumonia caused by COVID-19, along with
co-infections of *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*
tropicalis, *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-producing pan-drug resistant
Klebsiella pneumoniae and pan-resistant *Acinetobacter baumannii*. During
hospitalization, the patient underwent comprehensive treatments, including
antimicrobials, mechanical ventilation, and fiberoptic bronchoscopic alveolar
lavage. FMT was administered following the failure of conventional treatments
to resolve recurrent diarrhea, increased sputum production, and persistent pan-
drug resistant *Klebsiella pneumoniae* infection.

Results: Post-FMT, the patient exhibited significant clinical improvement,
including reduced sputum production, cessation of diarrhea, and the
normalization of respiratory symptoms. Gut microbiota analysis revealed that
FMT enhanced the abundance of beneficial microbiota and suppressed
Klebsiella pneumoniae, and the patient was successfully discharged after
133 days of hospitalization.

Conclusion: FMT emerged as a pivotal intervention in the management of this
severe pneumonia case, suggesting its efficacy in restoring gut microbiota
balance and aiding recovery from multi-drug-resistant infections. This case
underscores the potential of FMT as a therapeutic option in severe pulmonary
infections, especially in the context of antibiotic resistance in severe pneumonia
patients.

► *J Infect.* 2022 Jun;84(6):749-759. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.028. Epub 2022 Apr 21.

Fecal microbiota transplantation for Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae: A systematic review

Jordán Macareño-Castro¹, Adán Solano-Salazar¹, Le Thanh Dong², Md Mohiuddin³,
J Luis Espinoza⁴

Affiliations + expand

PMID: 35461908 DOI: 10.1016/j.jinf.2022.04.028



Descolonización de bacterias resistentes

Limitaciones del TF como estrategia de descolonización:

- **Tiene poca evidencia (estudios observacionales, casos, ensayos pequeños, series)**
- Requiere selección cuidadosa de pacientes y donantes.
- Ausencia de producto estándar y consenso en dosis, frecuencia, etc.
- Riesgo de transmisión de patógenos



Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Colitis ulcerosa

- El TMF puede **inducir la remisión clínica y endoscópica** en pacientes con CU activa.
- Un metaanálisis (12 estudios, 550 ptes) de Cochrane (2023) encontró que el TMF **aumenta la proporción de pacientes que logran remisión** en comparación con placebo (24-32% vs 8-12%), aunque la evidencia sobre efectos adversos graves y calidad de vida aún es incierta.¹
- EC doble ciego (n=73) australiano mostró una tasa de remisión del **32% con TMF** frente al **9% con placebo**, usando heces procesadas anaeróbicamente.²
- EC doble ciego (n=75) en USA mostró una tasa de remisión del **24% con TMF** frente al **5% con placebo**, usando heces de donantes sanos.³

Crohn

La evidencia es más limitada y menos concluyente.

Algunos estudios han explorado su uso para inducir o mantener la remisión, pero los resultados son muy variables y se necesitan más ensayos clínicos.

¹Imdad, A. Cochrane 2023;

²Costello et al, JAMA 2019;

³Moayyedi et al, Gastroenterology 2026



Procedimiento TMF

- Población diana:
 - *C. difficile*
 - Pediatría
 - Inmunosupresión (excluidos en EC)
 - Exclusión: expectativa de vida < 3 m, embarazo



Procedimiento TMF - selección donante

- <60 años
- Familiares consanguíneos o convivientes (preferentes)

Enf Infecciosas:

- Historial de, o exposición conocida a VIH, VHB o VHC, sífilis, HTLV I-II, malaria, tripanosomiasis, tuberculosis, schistosomiasis.
- Infección sistémica activa
- Uso de drogas ilegales (vía parenteral o no)
- Comportamiento sexual de riesgo
- Recepción previa de trasplante de tejido / órgano
- Recepción previa (<12 meses) de productos sanguíneos



Procedimiento TMF - selección donante

Enf Infecciosas:

- Accidente reciente (<6 meses) con una aguja
- Realización reciente (<6 meses) de tatuajes corporales, piercings, pendientes y acupuntura
- Tratamientos médicos recientes en condiciones de poca higiene (ej: mesoterapia)
- Riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones (Enf. de Creutzfeldt-Jakob)
- Parasitosis recientes o infecciones por microorganismos con afectación gastrointestinal (Ej: rotavirus, Giardia lamblia, etc).
- Viajes recientes (<6 meses) a países tropicales, países con alto riesgo de enfermedades transmisibles o diarrea del viajero



Procedimiento TMF - selección donante

Enf Infecciosas:

- Antecedentes de vacunación reciente (<6 meses) con vacunas constituidos por virus vivos atenuados
- Trabajadores de la salud
- Individuos que trabajan con animales (excluir el riesgo de transmisión de zoonosis)
- Hospitalización reciente o estancia prolongada en institución para el cuidado de pacientes crónicos
- Historia de haber recibido hormona del crecimiento, factores de coagulación o insulina.



Procedimiento TMF - selección donante

Trastornos gastrointestinales, metabólicos y neurológicos:

- Antecedentes de trastornos GI crónicos (intestino irritable, EII, colitis microscópica, estreñimiento crónico funcional, celiaquía, etc)
- Trastornos autoinmunes sistémicos
- Historial o alto riesgo de CA GI o poliposis
- Diarreas recientes o hematoquecia
- Trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos



Procedimiento TMF - selección donante

- IMC > 30 y/o síndrome metabólico/DM
- Antecedencia en 1er grado de CA de colon o poliposis intestinal

Fármacos que pueden interferir en la composición de la microbiota.

- Exposición reciente (<3 meses) a ATB
- QT e inmunosupresores
- Tto crónico (> 3 meses) con IBP



Procedimiento TMF - selección donante

Sangre:

- Serologías para CMV, EBV, HVA, HVB, HVE, HVC, sífilis, VIH-1 y 2
- Serologías para HTLV 1-2, Strongyloides stercoralis, Chagas, malaria, schistosomiasis
- Hemograma, VSG y bioquímica: PCR, albúmina, creatinina, electrolitos, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, glucosa



Procedimiento TMF - selección donante

Heces:

- Detección de patógenos entéricos, incluida Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli O157 H7, Yersinia
- *C. difficile*, *V. cholerae*, *L. monocytogenes*
- Ag y / o tinciones para *G. lamblia* y *C. parvum*.
- Detección de protozoos (incluyendo *B. hominis* y *E. histolytica*) y helmintos
- Detección Norovirus y rotavirus
- Sangre oculta en heces
- Ag *H. pylori*
- Calprotectina
- Cribado de multirresistencias



Procedimiento TMF – procesamiento de heces

Heces frescas:

- Procesarse <6 horas después de la defecación
- Para proteger las bacterias anaeróbicas, el almacenamiento y la preparación deben ser lo más breves posibles
- Hasta el procesamiento posterior, almacenar a temperatura ambiente (20°C - 30°C).

Oral:

- Desecación, liofilización y encapsulación



Procedimiento TMF – procesamiento de heces

Heces congeladas:

- Usar al menos 30 g de heces de donantes y 150 ml de solución salina
- Antes de congelar, se debe agregar glicerol hasta una concentración final del 10%.
- La suspensión final debe estar claramente etiquetada y rastreable, y almacenarse a -80°C .
- El día de la infusión, la suspensión fecal debe descongelarse en un baño de agua tibia (37°C) e infundirse dentro de las 6 horas siguientes
- Deben evitarse el descongelamiento y la congelación repetitivas
- Después de descongelar, se puede agregar solución salina para obtener el volumen de suspensión deseado



Procedimiento TMF – preparación receptor

- Historia clínica, exploración física y analítica
- En caso de ICDr, el tto debe empezarse al menos durante 3 días antes y stop ATB 48 antes
- Lavado intestinal con polietilenglicol antes de colonoscopia e IMF

Infusión

- **Colonoscopia:**
 - 200-500 mL de suspensión fecal obtenida de 25-30 g de heces
 - Colon derecho
- **Otros:**
 - Enema
 - Tracto GI superior



Ventajas del TMF

- Restaura la flora intestinal de forma rápida y "natural".
- Reduce el riesgo de recurrencias de CD.
- Alternativa frente a bacterias resistentes a antibióticos.
- Alternativa no antibiótica para reducir la carga de MDR.
- Seguridad



Limitaciones y Consideraciones Éticas-TMF

- No recomendado como tratamiento de primera línea en todos los países.
- Requiere selección cuidadosa de pacientes y donantes.
- Desarrollo de productos estandarizados derivados de microbiota.
- Riesgo de transmisión de patógenos
- Trazabilidad
- No hay consenso sobre la **dosis, frecuencia ni vía de administración óptima**



Banc de Microbiota de Catalunya (BMC)

- Primer Banco de Heces de Catalunya (2023) centralizado en 2 centros: HCU y HUB.
- 2 productos: solución de microbiota fecal (infusión nasogástrica o colonoscopia) y cápsulas orales liofilizadas.
- Se ha realizado 63 TMF: 43 orales y 20 por colonoscopia.
- 42 donantes, solo 29 completaron 2 meses completos de donación con SCR negative
- Un total de 426 donaciones de heces, 321 procesadas, obteniendo 346 productos: 68 orales y 278 soluciones



Live Biotherapeutics Products (LBP)

- Los **LBP** son productos que contienen **microorganismos vivos** (como bacterias beneficiosas) que se administran con el objetivo de **prevenir, tratar o curar enfermedades**. A diferencia de los probióticos comunes, los LBP:
- **Están regulados como medicamentos**, no como suplementos.
- Se desarrollan bajo **estrictos estándares de calidad, seguridad y eficacia**.
- Contienen cepas microbianas específicas, seleccionadas y cultivadas en condiciones controladas.
- Menor riesgo de transmisión de patógenos y alérgenos

VE303 is an Innovative Advancement to Existing Approaches

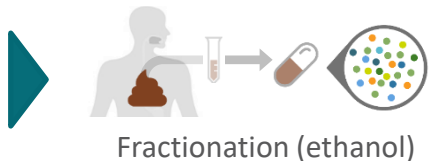
FECAL MICROBIOTA PRODUCTS

(Undefined composition)

Fecal microbiota



Fecal microbiota spores



- Composition varies with each donation
- Risk of allergen and pathogen transfer from donor
- Unreliable supply
- Enema or bowel prep required

Plasma



Polyclonal antibodies (IVIg)



Fractionation

LIVE BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS

(Defined Bacterial Consortia)



Fermentation from cell banks

- **Consistent Quality:** Every capsule contains the same composition
- **Safety:** Designed to eliminate risk of pathogen transfer
- **Scalability:** Reliable supply
- **Convenience:** No enema, no bowel prep

Recombinant monoclonal antibodies



Fermentation from cell banks



Aplicaciones clínicas - LBP

VE303 (Vedanta Biosciences):

- Composición: 8 cepas del género Clostridia
- Aplicación: Prevención de la recolonización por C. difficile
- Estado: Fase III de ensayo clínico
([Restorative303](#))

VE800 (Vedanta Biosciences):

- Aplicación: Modulación inmunitaria en combinación con inmunoterapia en pacientes oncológicos (melanoma, Ca gástrico...)
- Estado: En estudio clínico

VE417 (Vedanta Biosciences):

- Aplicación: Evaluación preclínica en composición microbiana. C difficile, colonización intestinal en presencia de ATB
- Estado: Modelo preclínico



Aplicaciones clínicas - LBP

VE202 (Vedanta Biosciences):

- Composición: 16 microorganismos
- Aplicación: rectocolitis ulcerosa
- Estado: Fase II de ensayo clínico

VE707 (Vedanta Biosciences):

- Recolonización intestinal y tto de MDRX x enterobacterias y Enterococcus
- Estado: Fase I

VE303 Phase 2 Data in CDI Suggest Potentially Best-in-Disease Clinical Activity in Recurrence Prevention

POPULATION

55 Women
23 Men



Adults ≥ 18 years with CDI with ≥ 1 prior CDI episodes in the last 6 months and those with primary CDI at high risk for recurrence

Median age: 63.5 years

LOCATIONS

27
Sites in the US
and Canada



INTERVENTION



79 Participants randomized
78 Participants analyzed

30

High-dose VE303

10 Capsules (8.0×10^9 colony-forming units [CFUs]) daily for 14 days

27

Low-dose VE303

2 Capsules (1.6×10^9 CFUs) daily for 14 days

22

Placebo

Capsules for 14 days

PRIMARY OUTCOME

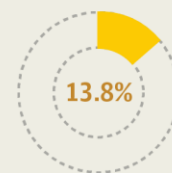
Proportion of participants with CDI recurrence at 8 weeks using a combined clinical and laboratory definition

FINDINGS

CDI recurrence at 8 weeks

High-dose VE303

4 of 29 patients



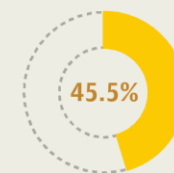
Low-dose VE303

10 of 27 patients



Placebo

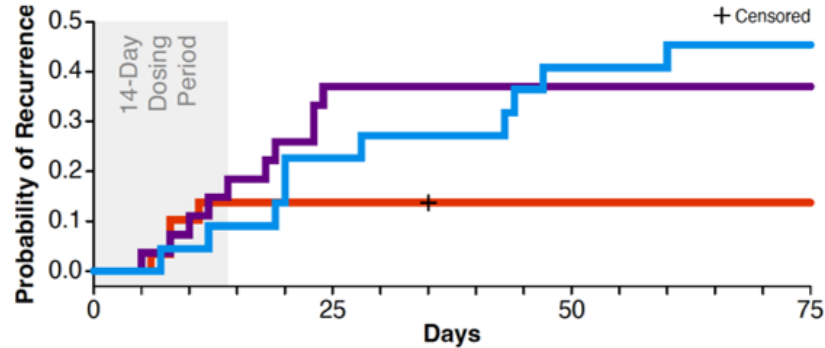
10 of 22 patients



High-dose VE303 vs placebo:
Adjusted absolute risk reduction, 30.5%
(90% CI, 11% to 52%)

Low-dose VE303 vs placebo:
Adjusted absolute risk reduction, 9.9%
(90% CI, -15% to 32%)

CONSORTIUM STUDY: VE303 High Dose Prevented CDI Recurrence in 86.2% of Subjects



VE303 High Dose	29	29	26	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24	24	24
VE303 Low Dose	27	27	25	22	20	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Placebo	22	22	21	20	19	17	16	16	16	16	14	13	13	13	12	12

VE303 High Dose	Placebo	Absolute Risk Reduction	Odds Ratio	P-value (One Sided)	Number needed to treat
4/29 (13.8%)	10/22 (45.5%)	31.7%	0.192 (0.048, 0.712)	0.0077	3.1

CONSORTIUM STUDY: Safety Summary

Parameter Subjects with ≥1 of the following	VE303 high dose (N=30), n (%)	VE303 low dose (N=27), n (%)	Placebo (N=22), n (%)
TEAE	28 (93.3)	27 (100)	21 (95.5)
Treatment-related TEAE	16 (53.3)	8 (29.6)	7 (31.8)
SAE*	1 (3.3)	4 (14.8)	2 (9.1)
Treatment-related SAE	0	0	0
Treatment-related AESI	4 (13.3)	0	1 (4.5)
Mild (Grade 1) TEAE	28 (93.3)	27 (100)	20 (90.9)
Severe (Grade 3) TEAE	2 (6.7)	4 (14.8)	3 (13.6)
TEAEs leading to study drug discontinuation	4 (13.3)	2 (7.4)	1 (4.5)
Deaths	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; n = number; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*7 subjects reported a total of 11 SAEs, **none** of which were assessed to be related to VE303 treatment:

- VE303 high-dose—1 subject (3.3%), 1 event: transfusion reaction
- VE303 low-dose—4 subjects (14.8%), 5 events: *C. difficile* infection; breast cancer; exacerbation of COPD; dizziness and cerebrovascular accident
- Placebo—2 subjects (9.1%), 5 events: Abdominal pain/nausea/vomiting; *E. coli* bacteremia and pyelonephritis



Terapia con Fagos

Definición: virus específicos de bacterias.

Aplicaciones clínicas actuales:

- Infecciones multirresistentes (sepsis, neumonía, infecciones urinarias).
- Enfermedad inflamatoria intestinal: cócteles de fagos contra *Klebsiella pneumoniae*. (Instituto weizmann elinav et al)

Ventajas:

- Alta especificidad, sólo atacan bacterias patógenas
- No altera o menor impacto en la microbiota.
- Terapias personalizadas según la cepa bacteriana.



Terapia con Fagos

Limitaciones:

- Posible resistencia bacteriana.
- Requiere diagnóstico preciso para seleccionar el fago adecuado.
- No tiene regulación estandarizada.
- Producción y almacenamiento aún limitados.

Conclusiones

- TF oral preferible a vía endoscópica y actualmente disponible a través del Banco de Heces
- TF solo está aprobado para CDR, pero podría incluirse también en CD primario
- Trasplante fecal y otros LBP se administran con el objetivo de **prevenir, tratar o curar enfermedades**
- **LBP**s Contienen cepas microbianas específicas, seleccionadas y cultivadas en condiciones controladas>> menor riesgo de transmisión de patógenos
- LBP's aún están en fase experimental
- Fagoterapia: es específica pero producción limitada (continúa en fase experimental)



Gracias!!

Any questions?

You can find me at **jrsantos@lluaita.org**